·论著·

血清尿酸对非小细胞肺癌患者围术期缺血性卒中的预测价值研究

白海威[1]，米小昆[1]，刘青蕊[1]，祝琳[1]，王英南[2]，刘俊艳[3*]，韩颖[1*]

【摘要】 **背景** 围术期急性缺血性卒中（POAIS）是外科手术的严重并发症，可增加手术死亡率、降低患者生活质量。其发病机制复杂，尤其在非小细胞肺癌（NSCLC）患者中缺乏相关研究。**目的** 探讨NSCLC患者发生POAIS的影响因素及血清尿酸（SUA）对NSCLC患者发生POAIS的预测价值。**方法** 收集2014年7月—2022年4月在河北医科大学第四医院行肺部切除手术发生POAIS的25例NSCLC患者作为病例组，按年龄、性别进行匹配后随机选取126例未发生POAIS的NSCLC患者作为对照组。收集所有患者术前基线数据、术中数据及术后病理相关数据。通过多因素Logistic回归探究NSCLC患者发生POAIS的影响因素，采用受试者工作特征（ROC）曲线评价术前SUA对NSCLC患者发生POAIS的预测价值。**结果** 151例患者平均年龄（64±7）岁，男57.62%（87/151）。多因素Logistic回归分析结果显示，SUA是NSCLC患者发生POAIS的影响因素〔*OR*=0.990，95%*CI*（0.982，0.998），*P*=0.019〕。ROC曲线结果显示，SUA预测NSCLC患者发生POAIS的曲线下面积为64%，最佳临界值为307.4 μmol/L，灵敏度58.7%，特异度76.0%。**结论** 术前SUA水平是NSCLC患者出现POAIS的独立预测因素。基线更高的SUA水平可能预示着更低的POAIS发生风险。

【关键词】 癌，非小细胞肺；缺血性卒中；尿酸；围手术期；影响因素分析；预测

【中图分类号】 R 730.26 R 743.3 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0193

【引用本文】 白海威，米小昆，刘青蕊，等. 血清尿酸对非小细胞肺癌患者围术期缺血性卒中的预测价值研究［J］. 中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0193.［www.chinagp.net］

BAI H W，MI X K，LIU Q R，et al. Predictive value of serum uric acid in perioperative ischemic stroke in patients with non-small cell lung cancer［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

Predictive Value of Serum Uric Acid in Perioperative Ischemic Stroke in Patients with Non-small Cell Lung Cancer

BAI Haiwei[1]，*MI Xiaokun*[1]，*LIU Qingrui*[1]，*ZHU Lin*[1]，*WANG Yingnan*[2]，*LIU Junyan*[3*]，*HAN Ying*[1*]

1.Department of Neurology，the Fourth Hospital of Hebei Medical University，Shijiazhuang 050011，China

2.Department of Gastroenterology，the Fourth Hospital of Hebei Medical University，Shijiazhuang 050011，China

3.Department of Neurology，the Third Hospital of Hebei Medical University，Shijiazhuang 050051，China

[*]Corresponding authors：Liu Junyan，Chief Physician/Professor；E-mail：junyanliu2003@163.com

Han Ying，Chief Physician/Professor；E-mail：hanying9@139.com

【Abstract】 **Background** Perioperative acute ischemic stroke（POAIS） is a severe complication of surgery，which can increase surgical mortality and reduce patients' quality of life. The pathogeneses are complex and rarely explored，especially in patients with non-small cell lung cancer（NSCLC）. **Objective** To investigate the influencing factors of POAIS in NSCLC patients and the predictive value of serum uric acid（SUA） on the occurrence of POAIS in NSCLC patients. **Methods** A total of 25 NSCLC patients admitted to the Fourth Hospital of Hebei Medical University from July 2014 to April 2022，who suffered from POAIS following lung resection were selected as the case group，while 126 patients without POAIS were randomly selected as the control group after matching by age and gender. The preoperative baseline data，intraoperative data and postoperative pathology-related data of all patients were collected. Multivariate Logistic regression analysis was performed to explore the influencing factors of POAIS in the NSCLC patients，and the receiver operating characteristic（ROC） curve was plotted to evaluate the predictive value of preoperative SUA on the development of POAIS in NSCLC patients. **Results** The average age of the 151 patients was

基金项目：河北省医学科学研究课题（20211242）

1.050011 河北省石家庄市，河北医科大学第四医院神经内科 2.050011 河北省石家庄市，河北医科大学第四医院消化内科 3.050051 河北省石家庄市，河北医科大学第三医院神经内科

[*]通信作者：刘俊艳，主任医师/教授；E-mail：junyanliu2003@163.com 韩颖，主任医师/教授；E-mail：hanying9@139.com

本文数字出版日期：2023-06-07

(64±7) years, 57.62% (87/151) of whom were male. The multivariate Logistic regression analysis showed that SUA was an influencing factor of POAIS in NSCLC patients〔*OR*=0.990, 95%*CI* (0.982, 0.998), *P*=0.019〕. The ROC curve indicated that the area under the curve (AUC) of SUA to predict POAIS in NSCLC patients was 64%, with an optimal threshold value of 307.4 μmol/L, sensitivity and specificity of 58.7% and 76.0%, respectively. **Conclusion** Preoperative SUA level can serve as an independent predictor of POAIS incidence in NSCLC patients. Higher SUA levels at baseline may predict a lower risk of POAIS.

【**Key words**】 Carcinoma, Non-small-cell lung; Ischemic stroke; Uric acid; Perioperative period; Root cause analysis; Forecasting

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因，非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，NSCLC）是常见的癌症类型[1-4]。目前手术切除是早期 NSCLC 的首选治疗方案；而缺血性卒中是肺癌围术期严重并发症，常降低患者生活质量、增加经济负担。不同研究显示其发病率约为 0.2%~0.8%[5-7]。

围术期急性缺血性卒中（perioperative acute ischemic stroke，POAIS）是在术中或术后 30 d 内出现的急性缺血性卒中[8]。POAIS 病因复杂，手术相关的组织损伤、继发的急性全身炎性反应均可诱发 POAIS[9-10]。此外，高龄、中断原有的抗栓治疗、糖尿病、脑卒中病史、高血压、心房颤动、急性血栓性颅内动脉闭塞等也可导致 POAIS[11-15]。

癌症引起的高凝状态（hypercoagulation state，HCS）是导致癌症相关缺血性卒中（cancer related ischemic stroke，CRIS）的常见原因[16]。特鲁索综合征（Trousseau syndrome，TS）是一种与癌症相关的高凝状态，导致静脉或动脉血栓形成，脑梗死是动脉血栓形成事件中常见的疾病。REN 等[17]研究发现导致 TS 最常见的恶性肿瘤是肺癌。

有研究发现左上肺叶切除术（left upper lobectomy，LUL）是肺癌 POAIS 的独立危险因素[18-19]。其潜在机制可能与左上肺静脉（left superior pulmonary vein，LSPV）残端的血栓形成有关[5，20-22]。HATTORI 等[5]研究发现，较高的血栓状态可能与 LSPV 有关。故癌症相关的高凝特质以及肺部独特的解剖结构可能在手术应激等传统危险因素基础上增加肺癌患者 POAIS 的发病率。血清尿酸（serum uric acid，SUA）作为人体内天然的抗氧化剂，是否会在 POAIS 的发生、发展中起到一定保护作用？本研究探讨术前 SUA 水平检测对 NSCLC POAIS 的预测价值，为预防 NSCLC 患者 POAIS 的发生提供新的理论依据和临床思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性搜集 2014 年 7 月—2022 年 4 月在河北医科大学第四医院行肺部切除术发生 POAIS 的 NSCLC 患者的临床资料。

1.1.1 纳入标准 （1）年龄 >18 岁；（2）术后病理证实为原发性 NSCLC；（3）全身麻醉下行胸腔镜或开胸手术；（4）证实 POAIS：术中或术后急性起病，局灶性神经功能缺损（一侧面部或肢体无力或麻木等），症状或体征持续时间不限（当影像学显示有责任缺血性病灶时），或持续时间超过 24 h 以上（当缺乏影像学责任病灶时），影像学检查〔头颅磁共振弥散序列发现可解释神经系统症状及体征的高信号影或头颅电子计算机断层扫描（computed tomography，CT）除外出血及占位性病变〕证实血管分布区存在新发脑梗死。

1.1.2 排除标准 （1）存在其他系统肿瘤；（2）任何肺部手术史；（3）脑转移；（4）怀疑颅内静脉系统病变；（5）无颅脑影像学检查。

1.1.3 分组 符合研究标准的 25 例 POAIS 患者作为病例组，随机选择于河北医科大学第四医院同期年龄、性别匹配行肺部切除手术后未发生 POAIS 的 NSCLC 患者作为对照组，由于病例组 25 例 POAIS 患者病理类型为腺癌或者鳞癌，因此纳入对照组的研究对象病理诊断也为腺癌或鳞癌；同时排除术中血压数据不全 3 例，既往乳腺癌 1 例，最终对照组共纳入 126 例患者。

1.2 研究方法

1.2.1 临床数据 收集患者临床基线数据，包括人口学特征资料（年龄、性别、BMI）、心脑血管疾病病史〔冠心病（coronary atherosclerotic heart disease，CAHD）、脑梗死）〕和心脑血管危险因素〔高血压、高脂血症、2 型糖尿病、既往心房颤动、主动吸烟史（每周吸烟 ≥ 10 支）、饮酒史（每日饮用酒精 ≥ 20ml，且饮用频率每周 ≥ 1 次）〕、用药史（抗血小板聚集、他汀类）、术前化疗、实验室检查结果〔白细胞计数、纤维蛋白原、红细胞计数、血红蛋白、血小板计数、D- 二聚体、估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration，eGFR）、SUA、血肌酐、总胆固醇、颅内外大动脉狭窄（一处或多处狭窄率 50%~99% 的病变）〕。同时收集了术中及术后病理相关数据，其中术中数据包括：手术方式、切除部位、手术持续时间、麻醉持续时间和术中血压；术后病理相关数据包括：病理类型、疾病分期、有无脉管侵犯、脏层胸膜受侵。

1.2.2 术中血压参数 术中血压记录时间为手术开始到手术结束的血压（均为有创动脉压，每 5 min 记录 1 次血压）。以收缩压（SBP）和 SBP 变异系数（CV）为主

要指标。记录术中最大、最小和平均SBP。标准差（standard deviation，SD）及CV计算公式如下：

$$SD=\sqrt{\frac{1}{n-1}(BP_i-BP_{mean})^2}，CV=\frac{SD}{BP_{mean}}\times 10^0$$

1.2.3　概念定义　术中低血压定义为SBP<80 mmHg[8]或平均动脉压<55 mmHg[23]。早期NSCLC指Ⅰ期和Ⅱ期NSCLC患者[24]。

1.3　统计方法　数据应用SPSS 22软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用独立样本t检验；不符合正态分布的计量资料以M（QR）表示，组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料或分类变量采用频数或百分比（%）表示，组间比较采用χ^2检验或Fisher's确切概率法。采用单因素、多因素Logistic回归分析探究NSCLC患者发生POAIS的影响因素；对多因素logistic回归分析中所纳入的混杂因素行多重共线性分析；利用受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线确定SUA预测NSCLC患者发生POAIS的最佳临界值及其灵敏度和特异度。采用双变量Pearson检验探究术前SUA与高血压、2型糖尿病及颅内外大动脉狭窄的相关性分析，r值>0.3认为存在相关性。以P<0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组一般人口学资料及临床特征比较　纳入的患者平均年龄为（64±7）岁，年龄范围为44~80岁。其中男87例（57.62%），平均BMI为（24.4±3.4）kg/m^2。

病例组患者术前化疗比例、白细胞计数及纤维蛋白原水平高于对照组、SUA水平低于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。两组患者年龄、性别、BMI、既往高血压、CAHD、2型糖尿病、脑梗死、心房颤动及高脂血症病史、主动吸烟史、饮酒史、既往用药史、红细胞计数、血红蛋白、血小板计数、D-二聚体、eGFR、血肌酐、总胆固醇及颅内外大动脉狭窄比例比较，差异无统计学意义（P>0.05），见表1。

2.2　两组手术及病理相关指标比较　病例组患者手术方式中开胸比例、手术持续时间、麻醉持续时间、疾病晚期及脏层胸膜受侵比例高于对照组，术中SBP CV低于对照组，差异有统计学意义（P<0.05）。两组患者切除部位、最大SBP、最小SBP、平均SBP以及病理类型、脉管侵犯比例比较，差异无统计学意义（P>0.05），见表2。

2.3　POAIS单因素和多因素logistic回归分析的影响因素　以有无POAIS为因变量（赋值：有=1，无=0），以对临床可能存在意义的变量〔术前化疗（赋值：有=1，无=0）、白细胞计数（赋值：实测值）、纤维蛋白原（赋值：实测值）、SUA（赋值：实测值）、手术方式（赋值：胸腔镜=1，开胸=2）、手术持续时间（赋值：实测值）、麻醉持续时间（赋值：实测值）、脏层胸膜受侵（赋值：有=1，无=0）及疾病分期（赋值：早期=1，晚期=2）、高血压（赋值：有=1，无=0），2型糖尿病（赋值：有=1，无=0）、大动脉狭窄（赋值：有=1，无=0）〕为自变

表1　病例组和对照组一般人口学资料及基线临床特征比较

Table 1　Comparison of general demographic data and baseline clinical characteristics between the case group and control group

组别	例数	年龄（岁）	性别〔例（%）〕		BMI（kg/m^2）	既往史〔例（%）〕							
			男	女		高血压	CAHD	2型糖尿病	脑梗死	心房颤动	高脂血症	主动吸烟史	饮酒史
对照组	126	63.8±6.7	72（57.14）	54（42.86）	24.6±3.3	56（44.44）	13（10.32）	14（11.11）	15（11.90）	0	7（5.56）	37（29.37）	34（26.98）
病例组	25	63.7±8.9	15（60.00）	10（40.00）	23.3±3.6	10（40.00）	6（24.00）	5（20.00）	2（8.00）	1（4.00）	0	11（44.00）	10（40.00）
检验统计量值		0.083^a	0.070		1.724^a	0.168	3.051	1.344	0.344	3.631	2.601	2.061	1.712
P值		0.934	0.792		0.087	0.682	0.092	0.317	0.74	0.166	0.601	0.151	0.191

组别	用药史〔例（%）〕		术前化疗〔例（%）〕	白细胞计数（×10^9/L）	红细胞计数（×10^{12}/L）	血红蛋白（g/L）	血小板计数（×10^9/L）
	抗血小板聚集药	他汀类					
对照组	18（14.40）	11（8.73）	2（1.59）	5.94±1.96	4.60±0.42	141.54±14.49	231.88±63.05
病例组	3（12.00）	3（12.00）	3（12.00）	6.89±2.21	4.45±0.51	136.96±14.35	225.76±52.30
检验统计量值	0.103	0.249	5.024	-2.164^a	1.482^a	1.446^a	0.455^a
P值	1.000	0.704	0.032	0.032	0.140	0.150	0.650

组别	D-二聚体〔M（P_{25}，P_{75}），mg/L〕	纤维蛋白原（g/L）	eGFR〔mL·min^{-1}·（1.73 m^2）$^{-1}$〕	SUA（μmol/L）	血肌酐（μmol/L）	总胆固醇（mmol/L）	颅内外大动脉狭窄〔例（%）〕
对照组	0.10（0.06，0.18）	2.95±0.62	97.42±9.54	326.06±80.47	59.90±12.22	4.98±1.02	9（11.39）
病例组	0.14（0.07，0.21）	3.32±0.84	98.64±12.21	286.86±79.40	59.14±14.28	5.20±1.18	4（33.33）
检验统计量值	-1.655^b	-2.576^a	-0.556^a	2.230^a	0.266^a	-0.782^a	3.331
P值	0.098	0.011	0.579	0.027	0.790	0.436	0.065

注：CAHD=冠心病，eGFR=估算肾小球滤过率，SUA=血清尿酸；^{a}为t值，^{b}为Z值，余检验统计量值为χ^2值。

表 2 手术及病理相关指标

Table 2 Surgical and pathology-related indicators

组别	例数	手术方式〔例（%）〕		切除部位〔例（%）〕		手术持续时间（分）	麻醉持续时间（分）
		开胸	胸腔镜	LUL 或 LP	其他		
对照组	126	1（0.79）	125（99.21）	38（30.16）	88（69.84）	144.75 ± 45.07	198.11 ± 46.50
病例组	25	3（12.00）	22（88.00）	10（40.00）	15（60.00）	173.60 ± 58.21	237.20 ± 62.15
χ^2（t）值		10.159		0.932		–2.778[a]	–3.617[a]
P 值		0.001		0.334		0.006	<0.001

组别	术中血压参数（mmHg）				病理类型〔例（%）〕		疾病分期〔例（%）〕		脉管侵犯〔例（%）〕	脏层胸膜受侵〔例（%）〕
	最大 SBP	最小 SBP	平均 SBP	SBP CV	腺癌	鳞癌	早期	晚期		
对照组	141 ± 13	107 ± 9	122 ± 8	7.08 ± 2.67	111（88.10）	15（11.90）	118（93.65）	8（6.35）	2（1.59）	11（8.73）
病例组	138 ± 14	108 ± 13	122 ± 11	5.83 ± 3.09	19（76.00）	6（24.00）	20（80.00）	5（20.0）	2（8.00）	6（24.00）
χ^2（t）值	1.328[a]	—0.514[a]	—0.117[a]	2.086[a]	2.549		4.941		2.462	4.059
P 值	0.186	0.608	0.907	0.039	0.110		0.026		0.128	0.039

注：LUL= 左肺上叶切除术，LP= 左全肺切除术，SBP= 收缩压，CV= 变异系数；a 为 t 值；1 mmHg=0.133 kPa。

量，进行单因素 Logistic 回归分析，结果显示：术前化疗、白细胞计数、纤维蛋白原、SUA、手术方式、手术持续时间、麻醉持续时间、脏层胸膜受侵、疾病分期是 NSCLC 患者出现 POAIS 的影响因素（P<0.05），见表 3。

以有无 POAIS 为因变量（赋值：有 =1，无 =0），将单因素 Logistic 回归分析中有统计学意义的变量及可能影响 SUA 水平的因素〔性别（赋值：男 =1，女 =2）、BMI（赋值：实测值）〕作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析，结果可见，SUA〔β=–0.010，SE=0.004，Wald χ^2 值 =5.525；OR=0.990，$95\%CI$（0.982，0.998）；P=0.019〕是 NSCLC 患者出现 POAIS 的影响因素。将所有纳入的混杂因素行多重共线性分析并未发现共线性。

表 3 NSCLC 患者出现 POAIS 的影响因素的单因素 Logistic 回归分析

Table 3 Univariate Logistic regression analysis of the influencing factors of POAIS in patients with NSCLC

观察指标	β	SE	Wald χ^2 值	OR（$95\%CI$）	P 值
术前化疗	2.135	0.942	5.138	8.455（1.335，53.541）	0.023
高血压	–0.182	0.446	0.167	0.833（0.348，1.997）	0.683
2 型糖尿病	0.693	0.575	1.454	2.000（0.648，6.170）	0.228
颅内外大动脉狭窄	1.358	0.707	3.687	3.889（0.972，15.560）	0.055
白细胞计数	0.201	0.097	4.311	1.223（1.011，1.479）	0.038
纤维蛋白原	0.740	0.304	5.935	2.097（1.156，3.804）	0.015
SUA	–0.007	0.003	4.718	0.993（0.987，0.999）	0.030
手术方式					
开胸	2.836	1.178	5.799	17.045（1.695，171.395）	0.016
手术持续时间	0.012	0.004	6.833	1.012（1.003，1.020）	0.009
麻醉持续时间	0.015	0.005	10.227	1.015（1.006，1.024）	0.001
脏层胸膜受侵	1.194	0.565	4.473	3.301（1.092，9.986）	0.034
疾病分期					
晚期	1.305	0.619	4.441	3.688（1.096，12.412）	0.035

2.4 ROC 曲线检验 SUA 预测 NSCLC 患者出现 POAIS 的价值 SUA 预测 NSCLC 患者发生 POAIS 的曲线下面积（AUC）为 0.64，最佳临界值为 307.40 μmol/L，灵敏度为 58.7%，特异度为 76.0%，见图 1。

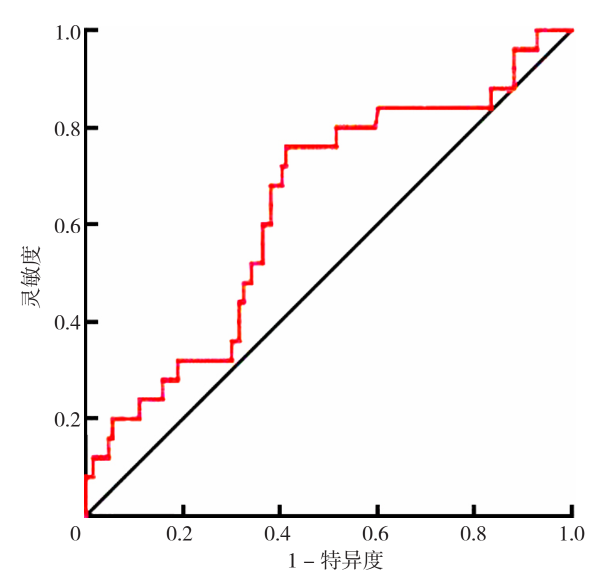


图 1 SUA 预测 NSCLC 患者发生 POAIS 的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of SUA for predicting POAIS in NSCLC

2.5 术前 SUA 与高血压、2 型糖尿病及颅内外大动脉狭窄间的相关性分析 双变量 Pearson 检验结果显示，术前 SUA 水平与高血压（r=0.204，P<0.05）、2 型糖尿病（r=–0.064，P>0.05）及颅内外大动脉狭窄（r=–0.022，P>0.05）无相关性，见表 4。

3 讨论

POAIS 是肺癌手术的严重并发症[25]。近年来肺癌 POAIS 受到了越来越多的关注，然而其病理机制尚不明确。本研究发现，SUA 是 NSCLC 患者发生 POAIS 的预测因素，且 SUA 升高是 NSCLC 患者发生 POAIS 的保护因素。

既往研究发现，POAIS 的机制可能包括低血压、既

表 4　SUA 与高血压、2 型糖尿病及颅内外大动脉狭窄的相关性分析
Table 4　Correlation analysis of SUA with hypertension，type 2 diabetes mellitus，intracranial and extracranial large artery stenosis

观察指标	SUA	高血压	2 型糖尿病	颅内外大动脉狭窄
SUA	1	—	—	—
高血压	0.204[a]	1	—	—
2 型糖尿病	-0.064	0.229[a]	1	—
颅内外大动脉狭窄	-0.022	0.162	0.326[a]	1

注：[a] 为 P<0.05，—表示重复数据未列出。

往未知的大动脉狭窄、贫血相关的组织缺氧以及全身炎症、内皮功能障碍和停止抗血栓药物导致的 HCS[8]，手术不仅引发全身炎症反应，还可引起大脑固有的炎症反应，而神经炎症已成为缺血性卒中的重要组成部分[26]。炎症反应导致凝血系统的激活，凝血因子反过来加强炎症反应，以炎症细胞和炎症因子异常聚集为特征的术前慢性炎症增加了术后心血管并发症和各种原因的死亡率[27]。在本项研究中，NSCLC 患者术前更高的 SUA 水平可以降低 POAIS 的发生风险（P=0.019）。进一步通过 ROC 曲线确定了 SUA 的最佳临界值为 307.4 μmol/L，表明术前 SUA 水平高于该值的 NSCLC 患者发生 POAIS 的风险降低（图 1），提示相对高的 SUA 浓度可能由于其抗氧化[28]、抗炎[29]特性减轻手术带来的一系列氧化、炎性应激损伤而降低 POAIS 的风险。

有研究表明氧化损伤在癌症的发展中起着重要作用[30]，尿酸可对癌症患者中氧化剂和自由基诱导的衰老过程提供抗氧化防御；肿瘤细胞的分解可能会增加 SUA 水平，通过刺激免疫系统诱导细胞毒性死亡，同时抑制肿瘤细胞的增殖和迁移[31]。癌症患者在诊断后的前几个月，发生急性缺血性卒中的风险增加，尤其在疾病较晚期和腺癌患者中更高[32]。通常将癌症相关的脑梗死归属于 TS，其机制可能与癌症本身引起的 HCS 有关，可通过各种病理因素和止血、凝血、纤溶和抗凝系统功能障碍从而损伤血管内皮细胞[17]。炎症反应和促血管生成是癌细胞促进 HCS 多个途径涉及到的关键环节[33]。尿酸作为人体内强大的天然抗氧化剂和自由基清除剂[28]，在研究其较高的抗氧化能力对急性缺血性卒中保护作用[34-38]的同时，发现了尿酸在特定环境下的抗炎[29]及诱导血管内皮生长因子下调[39]等功能。结合本研究结果推测，SUA 可能通过抑制癌症进展及缓解癌症导致的 HCS 降低了 POAIS 的风险。

血清 D- 二聚体水平升高在急性卒中伴癌症中更常见[40]；TS 患者的血栓与富含红细胞和白细胞的动脉粥样硬化红色易碎血栓相比，其为具有更多富含纤维蛋白和血小板的白色实心血栓[41]；与未诊断出癌症的患者相比，活动性癌症患者发生急性脑梗死时传统脑血管危险因素（如 2 型糖尿病）发生率较低[40]、多发性梗死[42]及原因不明型卒中[40]更常见；腺癌与其血栓栓塞性而在 TS 中较常见[40]；这些研究从多方面证实了 HCS 在 CRIS 发展中的作用。

许多癌症患者与卒中患者有相似的人口统计特征和血管风险因素（如高龄、高血压），由于共同的危险因素，癌症患者也可能因动脉粥样硬化和小血管疾病而发生卒中。研究表明老年患者和并存疾病（如高血压、2 型糖尿病）患者较高的 POAIS 发生率可能与围术期应激导致的动脉粥样硬化斑块不稳定有关[43-44]。本研究两组患者年龄匹配，且未发现高血压、糖尿病病史以及颅内外大动脉狭窄与 POAIS 相关，而且双变量 Pearson 检验结果并未发现术前SUA水平与三者之间的相关性，因此可以排除术前 SUA 水平与三者之间的相互影响对本研究结果的干扰。

研究发现 LUL 和 LP 是 POAIS 的独立预测因素[18-21]，其机制可能与 LUL 后更长的 LSPV 和残端肺静脉内血流量减少形成的肺静脉血栓有关[19，21]。本研究并未发现手术切除部位与 POAIS 之间的相关性，且缺乏 POAIS 发生后胸部增强 CT 的资料，无法验证手术后不同肺静脉残余长度的差异并提供肺静脉血栓存在的证据。有研究认为术中低血压或血压波动会导致 POAIS[8]，但本研究发现对照组 SBP CV 较病例组更大，可能与对照组高血压人数更多、术中最大 SBP 更高、最小 SBP 更小有关，研究结果与既往研究相反，并不具备临床意义，可能与所有纳入患者均未发生术中低血压有关。

本研究存在一些局限性，首先，这是一项单一机构的回顾性研究，病例组样本量较少。第二，患者发生无症状缺血性卒中而并未行头颅 MRI 检查或出院后发生缺血性卒中就诊其他医院均可导致 POAIS 的真实数量可能高于本研究中的 25 例，因此无法计算 NSCLC 患者发生 POAIS 的发病率。第三，本研究没有考虑饮食习惯的差异及其对 SUA 浓度的可能影响，因此本研究结果适用性受限。第四，SUA 在不同类型癌症的不同时期可能发挥不同的作用，鉴于 NSCLC 患者 POAIS 发病率相对较低、发病机制复杂，因此，建议进行更大样本量的前瞻性、多中心研究。

SUA 水平是 NSCLC 患者发生 POAIS 的影响因素，可以预测 NSCLC 患者发生 POAIS。SUA 的预测价值值得进一步研究，为最大程度降低 NSCLC 患者发生 POAIS 提供更丰富的方案。

作者贡献：白海威、刘俊艳、韩颖提出研究选题方向；白海威负责数据整理和统计学处理，并撰写论文初稿；米小昆进行研究的实施与可行性分析；刘青蕊负责论文的修订；白海威、祝琳、王英南进行数据收集；刘俊艳负责文章的质量控制；韩颖负责文章的质量控制及

审校，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] CAO M M，LI H，SUN D Q，et al. Cancer burden of major cancers in China: a need for sustainable actions[J]. Cancer Commun(Lond)，2020，40（5）：205-210. DOI：10.1002/cac2.12025.

[2] ETTINGER D S，WOOD D E，AISNER D L，et al. Non-small cell lung cancer，version 3.2022，NCCN clinical practice guidelines in oncology［J］. J Natl Compr Canc Netw，2022，20（5）：497-530. DOI：10.6004/jnccn.2022.0025.

[3] DYBA T，RANDI G，BRAY F，et al. The European cancer burden in 2020：incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers［J］. Eur J Cancer，2021，157：308-347. DOI：10.1016/j.ejca.2021.07.039.

[4] SIEGEL RL，MILLER KD，FUCHS HE，et al. Cancer statistics，2022 ［J］. CA Cancer J Clin，2022，72（1）：7-33. DOI：10.1016/j.ejca.2021.07.039.

[5] HATTORI A，TAKAMOCHI K，KITAMURA Y，et al. Risk factor analysis of cerebral infarction and clinicopathological characteristics of left upper pulmonary vein stump thrombus after lobectomy［J］. Gen Thorac Cardiovasc Surg，2019，67（2）：247-253. DOI：10.1007/s11748-018-1017-8.

[6] MATSUMOTO K，SATO S，OKUMURA M，et al. Frequency of cerebral infarction after pulmonary resection：a multicenter，retrospective study in Japan［J］. Surg Today，2018，48（5）：571-572. DOI：10.1007/s00595-017-1620-9.

[7] NOJIRI T，INOUE M，TAKEUCHI Y，et al. Impact of cardiopulmonary complications of lung cancer surgery on long-term outcomes［J］. Surg Today，2015，45（6）：740-745. DOI：10.1007/s00595-014-1032-z.

[8] BENESCH C，GLANCE L G，DERDEYN C P，et al. Perioperative neurological evaluation and management to lower the risk of acute stroke in patients undergoing noncardiac，nonneurological surgery：a scientific statement from the American heart association/American stroke association［J］. Circulation，2021，143（19）：e923-e946. DOI：10.1161/CIR.0000000000000968.

[9] SELIM M. Perioperative stroke ［J］. NEW ENGL J MED，2007，356（7）：706-713. DOI：10.1056/NEJMra062668.

[10] WANG Q，TANG X N，YENARI M A. The inflammatory response in stroke［J］. J Neuroimmunol，2007，184（1/2）：53-68. DOI：10.1016/j.jneuroim.2006.11.014.

[11] MASHOUR G A，SHANKS A M，KHETERPAL S. Perioperative stroke and associated mortality after noncardiac，nonneurologic surgery［J］. Anesthesiology，2011，114（6）：1289-1296. DOI：10.1097/ALN.0b013e318216e7f4.

[12] KIKURA M，BATEMAN B T，TANAKA K A. Perioperative ischemic stroke in non-cardiovascular surgery patients［J］. J Anesth，2010，24（5）：733-738. DOI：10.1007/s00540-010-0969-3.

[13] VASUDEVA P，GOEL A，SENGOTTAYAN V K，et al. Antiplatelet drugs and the perioperative period：what every urologist needs to know［J］. Indian J Urol，2009，25（3）：296-301. DOI：10.4103/0970-1591.56174.

[14] MCKHANN G M，GREGA M A，BOROWICZ L M Jr，et al. Encephalopathy and stroke after coronary artery bypass grafting：incidence，consequences，and prediction［J］. Arch Neurol，2002，59（9）：1422-1428. DOI：10.1001/archneur.59.9.1422.

[15] KIMURA D，FUKUDA I，TSUSHIMA T，et al. Management of acute ischemic stroke after pulmonary resection：incidence and efficacy of endovascular thrombus aspiration［J］. Gen Thorac Cardiovasc Surg，2019，67（3）：306-311. DOI：10.1007/s11748-018-1024-9.

[16] ZHEN C，WANG Y B，WANG H F，et al. Multiple cerebral infarction linked to underlying cancer：a review of Trousseau syndrome-related cerebral infarction［J］. Br J Hosp Med（Lond），2021，82（5）：1-7. DOI：10.12968/hmed.2020.0696.

[17] REN R F，YAN H Q，GUI Y K，et al. Clinical features of trousseau syndrome with cerebral infarction as the initial manifestation［J］. Neurologist，2020，25（5）：117-121. DOI：10.1097/NRL.0000000000000275.

[18] WANKHEDE D，GROVER S，AWENDILA L. Left upper lobectomy for lung cancer as a risk factor for cerebral infarction：a systematic review and meta-analysis［J］. Lung，2021，199（5）：535-547. DOI：10.1007/s00408-021-00480-4.

[19] MATSUMOTO K，SATO S，OKUMURA M，et al. Left upper lobectomy is a risk factor for cerebral infarction after pulmonary resection：a multicentre，retrospective，case-control study in Japan［J］. Surg Today，2020，50（11）：1383-1392. DOI：10.1007/s00595-020-02032-4.

[20] XIE N C，MENG X H，WU C J，et al. Both left upper lobectomy and left pneumonectomy are risk factors for postoperative stroke［J］. Sci Rep，2019，9（1）：10432. DOI：10.1038/s41598-019-46989-w.

[21] OHTAKA K，HIDA Y，KAGA K，et al. Thrombosis in the pulmonary vein stump after left upper lobectomy as a possible cause of cerebral infarction［J］. Ann Thorac Surg，2013，95（6）：1924-1928. DOI：10.1016/j.athoracsur.2013.03.005.

[22] YAMAMOTO T，SUZUKI H，NAGATO K，et al. Is left upper lobectomy for lung cancer a risk factor for cerebral infarction?［J］. Surg Today，2016，46（7）：780-784. DOI：10.1007/s00595-015-1233-0.

[23] WONGTANGMAN K，WACHTENDORF L J，BLANK M，et al. Effect of intraoperative arterial hypotension on the risk of perioperative stroke after noncardiac surgery：a retrospective multicenter cohort study［J］. Anesth Analg，2021，133（4）：1000-1008. DOI：10.1213/ANE.0000000000005604.

[24] DOLAN D P，LEE D N，KUCUKAK S，et al. Salvage surgery for local recurrence after sublobar surgery in Stages I and II non-small cell lung cancer［J］. J Surg Oncol，2022，126（4）：814-822. DOI：10.1002/jso.26925.

[25] MAZZEFFI M，CHOW J H，ANDERS M，et al. Intraoperative hypotension and perioperative acute ischemic stroke in patients having major elective non-cardiovascular non-neurological surgery［J］. J Anesth，2021，35（2）：246-253. DOI：10.1007/s00540-021-02901-3.

[26] GUO Y L，LI P Y. Recent highlights in periopeative neurological disorders，from bench to bedside [J]. CNS Neurosci Ther，2022，28（4）：467-469. DOI：10.1111/cns.13771.

[27] ZHANG F Q，NIU M，WANG L，et al. Systemic-immune-inflammation index as a promising biomarker for predicting perioperative ischemic stroke in older patients who underwent non-cardiac surgery [J]. Front Aging Neurosci，2022，14：865244. DOI：10.3389/fnagi.2022.865244.

[28] BECKER B F. Towards the physiological function of uric acid [J]. Free Radic Biol Med，1993，14（6）：615-631. DOI：10.1016/0891-5849(93)90143-i.

[29] WANG Q，ZHAO H R，GAO Y，et al. Uric acid inhibits HMGB1-TLR4-NF-κB signaling to alleviate oxygen-glucose deprivation/reoxygenation injury of microglia [J]. Biochem Biophys Res Commun，2021，540：22-28. DOI：10.1016/j.bbrc.2020.12.097.

[30] HAYES J D，DINKOVA-KOSTOVA A T，TEW K D. Oxidative stress in cancer [J]. Cancer Cell，2020，38（2）：167-197. DOI：10.1016/j.ccell.2020.06.001.

[31] MANTOVANI A，ALLAVENA P，SICA A，et al. Cancer-related inflammation [J]. Nature，2008，454（7203）：436-444. DOI：10.1038/nature07205.

[32] VERSCHOOF M A，GROOT A E，DE BRUIJN S F T M，et al. Clinical outcome after endovascular treatment in patients with active cancer and ischemic stroke：a MR CLEAN registry substudy [J]. Neurology，2022，98（10）：e993-1001. DOI：10.1212/WNL.0000000000013316.

[33] FALANGA A，SCHIEPPATI F，RUSSO L. Pathophysiology 1. mechanisms of thrombosis in cancer patients [J]. Cancer Treat Res，2019，179：11-36. DOI：10.1007/978-3-030-20315-3_2.

[34] BAI H W，NIE X M，LENG X Y，et al. Increased serum uric acid level is associated with better outcome after endovascular treatment for acute ischemic stroke-a prospective cohort study [J]. Ann Transl Med，2022，10（20）：1111. DOI：10.21037/atm-22-4494.

[35] FERNÁNDEZ-GAJARDO R，MATAMALA J M，GUTIÉRREZ R，et al. Relationship between infarct size and serum uric acid levels during the acute phase of stroke [J]. PLoS One，2019，14（7）：e0219402. DOI：10.1371/journal.pone.0219402.

[36] LEI Z H，CAI J J，HONG H，et al. Serum uric acid level and outcome of patients with ischemic stroke：a systematic review and meta-analysis [J]. Neurologist，2019，24（4）：121-131. DOI：10.1097/NRL.0000000000000234.

[37] WANG Z C，LIN Y L，LIU Y X，et al. Serum uric acid levels and outcomes after acute ischemic stroke [J]. Mol Neurobiol，2016，53（3）：1753-1759. DOI：10.1007/s12035-015-9134-1.

[38] 苑杰，路月英，郭鑫，等. 血清尿酸水平对急性缺血性脑卒中后抑郁的预测价值研究 [J]. 中国全科医学，2018，21（16）：1974-1979. DOI：10.3969/j.issn.1007-9572.2018.16.014.

[39] ALIENA-VALERO A，RIUS-PÉREZ S，BAIXAULI-MARTÍN J，et al. Uric acid neuroprotection associated to IL-6/STAT3 signaling pathway activation in rat ischemic stroke [J]. Mol Neurobiol，2021，58（1）：408-423. DOI：10.1007/s12035-020-02115-w.

[40] WOOCK M，MARTINEZ-MAJANDER N，SEIFFGE D J，et al. Cancer and stroke：commonly encountered by clinicians，but little evidence to guide clinical approach [J]. Ther Adv Neurol Disord，2022，15：17562864221106362. DOI：10.1177/17562864221106362.

[41] MATSUMOTO N，FUKUDA H，HANDA A，et al. Histological examination of trousseau syndrome-related Thrombus retrieved through acute endovascular thrombectomy：report of 2 cases [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis，2016，25（12）：e227-230. DOI：10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.041.

[42] FINELLI P F. MR three-territory sign in cancer-associated hypercoagulation stroke（trousseau syndrome）：an overlooked diagnostic feature：MR three-territory sign [J]. Neurologist，2021，27（2）：37-40. DOI：10.1097/NRL.0000000000000356.

[43] NAYLOR A R，MEHTA Z，ROTHWELL P M，et al. Carotid artery disease and stroke during coronary artery bypass：a critical review of the literature [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg，2002，23（4）：283-294. DOI：10.1053/ejvs.2002.1609.

[44] YAMAGUCHI A，ADACHI H，TANAKA M，et al. Efficacy of intraoperative epiaortic ultrasound scanning for preventing stroke after coronary artery bypass surgery [J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg，2009，15（2）：98-104.

（收稿日期：2023-01-20；修回日期：2023-05-06）

（本文编辑：宋春梅）